

Бондар С.А. та співав. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СІМЕЙНОЇ СПАДКОВОЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ФОРМИ...

УДК 616,5 – 003. 829 (045)

Клінічний випадок сімейної спадкової доброякісної форми пігментно-сосочкової дистрофії шкіри

Бондар С. А., Поліщук Д. С., Поліщук С. Й.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПИГМЕНТНО-СОСОЧКОВОЙ ДИСТРОФИИ КОЖИ

Бондарь С.А., Полищук Д.С., Полищук С.И.

На основании клинического наблюдения описан случай семейной наследственной доброкачественной формы пигментно-сосочковой дистрофии кожи, обобщены главные признаки диагностики, лечения.

A CLINICAL CASE OF FAMILY HEREDITY BENIGN FORM OF THE SKIN PIGMENT-PAPILLARY DYSTROPHY

Bondar S.A., Polishchuk D.S., Polishchuk S.I.

On the basis of clinical observation, a case of family heredity benign form of the skin pigment-papillary dystrophy has been described; the main diagnostic signs and treatment have been generalized.

Папілярно-пігментна дистрофія (*Acanthosis nigricans* – чорний акантоз) – захворювання з групи бородавчастих кератозів [1, 9, 11]. Клінічна картина характеризується гіперпигментацією, гіперкератозом та ворсинчасто-бородавчастими утвореннями, переважно у великих шкірних складках. Розвитку хвороби, окрім спадкових факторів, можуть сприяти ендокринні захворювання, ожиріння, медикаментозний вплив.

Вперше два випадки пігментно-сосочкової дистрофії шкіри у 1880 р. описали А. Politzer та І. Janowsky як дерматоз, що характеризується гіперпигментацією та сосочковими утвореннями [12, 14, 15].

У 1883 р. J. Darier та Н. Hallopeau повідомили ще за три випадки спостережень; причому перший із авторів запропонував дану хворобу називати пігментно-сосочковою дистрофією. У 1908 р. С. Л. Богров захистив на цю тему докторську дисертацію та в залежності від віку, початку захворювання і злоякісності пливу виділив дві форми хвороби:

- ранню або юнацьку форму, перебіг якої характеризується як доброякісний;
- пізню, яка виникає після 25 років і нерідко носить злоякісний характер та може являться облігатним паранеопластичним синдромом.

У наш час встановлено, що *Acanthosis nigri-*

cans (АН) може бути спадковим захворюванням, як ізольованим, так і в поєднанні з іншими генодерматозами [5, 7, 9]. Проте, частіше він буває набутих та пов'язаних з різноманітним екзо- та ендогенним впливом [2, 7].

Pseudoacanthosis nigricans – злоякісна форма захворювання є облігатною паранеоплазією. Патогенез захворювання остаточно не з'ясований. На сьогодні найбільш прийнятою вважається теорія про вплив інсуліну та інсуліноподібного фактору росту (ІПФР) на виникнення АН, якої дотримуються більшість авторів [14, 16].

Відомо, що інсулінорезистентність, як правило, обмежена впливом на метаболізм глюкози та не зачіплює обмін амінокислот. У таких пацієнтів за механізмом зворотного зв'язку розвивається компенсаторна гіперінсулінемія, що посилює синтез білка, стимулює ріст клітин [7].

Більш того, відомо, що інсулін є важливим модулятором дії ІПФР-1 (структурний аналог проінсуліну), який також відповідальний за клітинну проліферацію і опосередковує зрост-стимулюючий ефект гормону росту [7, 12]. Рецептори к ІПФР-1 знаходяться у великій кількості на фібробластах дерми та кератиноцитах [7]. Інсулін має деяке споріднення до ІПФР-1-рецепторів і при підвищенні концентрації може взаємодіяти з ними.

Подібна взаємодія стимулює синтез ДНК та клітинну проліферацію, що веде до гіперплазії шкіри [7, 16].

У літературі зустрічається вказівка на зв'язок АН з мутаціями при кодуванні *FGFR3* (рецептор до фактору зросту фібробластів) [14].

Існують дані про наявність у базальних кератиноцитах при АН рідкісних 18-го та 19-го типів кератину. Це свідчить про наявність відповідної генетичної поломки [9, 10].

В. С. Шапот пов'язує виникнення АН з порушенням репарації ушкодженої ДНК при генетично обумовленій відсутності специфічних ендонуклеаз [16].

Початкові клінічні прояви АН подібні між собою при різних формах захворювання і розвиваються поступово. Ураження характеризуються сіро-чорною або бурою пігментацією шкіри, переважно в ділянці складок:

- пахвинних западин;
- пахово-стегнових;
- міжсідничних складок;
- гомілкових та ліктьових згинах, –

а також на бокових ділянках шиї, навколо пупка, сосків молочних залоз, на тильній стороні кистей та стоп. Поступово шкіра у вогнищах ураження ущільнюється, рельєф її грубіє, з'являються щільні папуломатозні вирости висотою від 0,3 до 1,0 см. Уся шкіра суха, волосся та нігті – дистрофічні. Висипання в складках мають тенденцію до мацерації та приєднання вторинної інфекції, внаслідок чого з'являється печіння, біль та неприємний запах у вогнищах ураження.

Гістологічно – при АН в епідермісі:

- гіперкератоз;
- акантоз;
- набряк шипуватого слою;
- скупченість пігменту (меланіну) у клітинах базального прошарку.

У дермі спостерігається:

- наявність великої кількості хроматофорів;
- папіломатоз;
- розширення судин із збільшенням кількості капілярів в сосочковому прошарку;
- помірний переваскулярний інфільтрат з лімфоцитів з сумішшю тканинних базофілів.

Дерматоскопічні ознаки чорного акантозу:

- фісури – розгалужені сосочки дерми, нерівномірний підійнятий над собою епідерміс;
- чорно-сині крапки та глобулі (збільшення кількості пігменту у клітинах базального прошарку епідермісу);
- псевдокисти (виникають унаслідок явищ

папіломатозу та гіперкератозу, які, перекриваючи одне одного, формують псевдокисти).

Дерматоскопія може використовуватись як додатковий метод діагностики чорного акантозу; вона дозволяє достовірно диференціювати чорний акантоз від інших дерматозів:

- хвороба Гужеро–Хейлі–Хейли;
- вегетуюча пухирчатка;
- синдром Гужеро–Карто.

У цей час класифікація чорного акантозу розрізняє 5 типів даного захворювання – в залежності від вірогідної причини його розвитку [4]:

- I тип – спадково-доброякісних АН; розвивається за відсутності ендокринних захворювань; починається з дитинства або статевого дозрівання;

- II тип – доброякісний АН; спостерігається при

1) ендокринних захворюваннях, які супроводжуються інсулінорезистентністю, інсулінозалежним цукровим діабетом;

2) синдромі полікістозних яєчників та інших станах, що призводять до надлишку андрогенів, акромегалії і гігантизму, синдрому Іценко–Кушинга;

3) гіпогонадізмі;

4) первинній надниркової недостатності;

5) гіпотиріозі;

- III тип – хибний АН; розвивається при ожирінні (зазвичай супроводжується інсулінрезистентністю); частіше зустрічається у хворих із смуглою шкірою;

- IV тип – медикаментозно-індукована пігментно-сосочкова дистрофія шкіри; може бути спровокована застосуванням:

1) нікотинової кислоти (у великих дозах);

2) інсуліну;

3) фузидинової кислоти;

4) кортикостероїдів;

5) метилтестостерону;

6) діетилстільбестролу;

7) соматотропну;

- V тип – паранеопластичний АН; розвивається при наявності злоякісних новоутворень внутрішніх органів.

Диференційований діагноз усіх форм АН проводять з:

- псоріазом (початковою стадією висипів);

- злитим ретикулярним папіломатозом (хвороба Гужеро–Карто);

- X-з'єднаним іхтіозом [7];

- хворобою Гужеро–Хейлі–Хейли;

- вегетуючою пухирчаткою.

У зв'язку з рідкістю спостережень АН, сі-

мейно-спадкової доброякісної форми, приводимо наші спостереження.

Хворий Б. (рис. 1 на вкладці) – 18 років, мешканець м. Хмельницького, школяр, 11.03.10 р. звернувся на прийом із скаргами на гіперпигментацію шкіри великих складок, шкіри грудей, потилиці, шиї, пахвинних западин, шкіри пахових складок, потовщення шкіри задньої поверхні шиї та на ліктях. Ворсинчасті незначні розростання в крупних складках. Вважає себе хворим на протязі 10 років.

Захворювання починалось потемнінням шкіри шиї та грудей, пахвинних западин, сухості та лущення шкіри, печіння в пахових складках. З анамнезу виявив, що ідентичні зміни мають у брата, матері та бабусі хворого.

Хворий В. (рис. 2 на вкладці) – 7 років, мешканець м. Хмельницького, 11.03.10р. звернувся на прийом до лікаря дерматолога разом з братом. Хворіє протягом трьох років. Скарги на гіперпигментацію шкіри шиї, грудей, великих складок, зміну нігтьових пластинок стоп. Лікувався у дитячого дерматолога за місцем проживання. Покращання під час лікування не наступало. При огляді шкіра шиї, грудей в ділянках сосків – суха, лущиться, сірувато-коричневого кольору. Нігтьові пластинки перших та других пальців стоп зміненого, сірувато-жовто-коричневого кольору; виражений піднігтьовий гіперкератоз. Хворий був лабораторно обстежений.

Клінічний аналіз крові:

- еритроцити – $4,11 \times 10^{12}$ г/л;
- гемоглобін – 121 г/л;
- кольоровий показник – 0,88;
- ШОЕ – 12мм/год.;
- лейкоцити – $7,1 \times 10^9$ г/л;
- тромбоцити – $254,2 \times 10^9$ кліт/л;
- лейкоцитарна формула:
 - 1) мієлоцити – 0 %;
 - 2) метамієлицити – 0 %;
 - 3) паличкоядерні нейтрофіли – 4 %;
 - 4) сегментоядерні нейтрофіли – 48 %;
 - 5) еозинофіли – 1 %;
 - 6) базофіли – 0 %;
 - 7) лімфоцити – 43 %;
 - 8) моноцити – 4 %;

- глюкоза крові – 4,0 ммоль/л.

Біохімічний аналіз крові:

- АЛТ – 0,20 мкмоль/л;
- АСТ – 0,46 мкмоль/л;
- білірубін:
 - 1) загальний – 11 мкмоль/л;
 - 2) прямий – 3,96 мкмоль/л;
 - 3) непряний – 7,04 мкмоль/л;
- тімоллова – 1,29 од.

Загальний аналіз сечі:

- колір світло-жовтий;
- реакція кисла;
- густина – 1,011;

- білок сечі – сліди;
- цукор та ацетон відсутні.
- в осаді:

- 1) клітини епітелію – 0-3 в полі зору;
- 2) лейкоцити – 1-4 в полі зору;
- 3) еритроцити – 0-1 в полі зору;
- 4) солі кристалів оксалатів – поодинокі в полі зору;
- 5) слизь ++.

В зіскобі із нігтьових пластинок стоп виявлено міцелій грибів. В зіскобі із нігтьових пластинок пальців кистей виявлені клітини дріжджоподібних грибків у незначній кількості.

УЗД: (протокол ультразвукового дослідження) – признаки незначного реактивного збільшення підшлункової залози.

Хвора М. (рис. 3 на вкладці), 1970 р. народження, мати двох синів. Оглянута дерматологом в день огляду дітей 11.03.10р. Скарги на гіперпигментацію шкіри шиї, грудей, живота, пахвинних впадин, виражену сухість шкіри в ділянці молочних залоз, сосків та поперекової ділянки, міжсідничних складок. При огляді шкіра шиї, грудей, пахвинних впадин – суха, коричневого кольору, в ділянці сосків виражене лущення, екскоріації.

Хворій було проведено клініко-лабораторне обстеження. Відхилень від норми немає.

В зіскобі шкіри молочних залоз виявлено дріжджоподібний грибок.

Гістологічне дослідження шкіри хворим не проводилось по причині відмови хворих.

Таким чином, враховуючи анамнез, клінічні прояви, спадковість, хворим виставлений діагноз: Спадкова доброякісна – ювенільна форма пігментно-сосочкової дистрофії шкіри.

Лікування пігментно-сосочкової дистрофії шкіри залежить від типу захворювання.

При доброякісних типах використовуються:

- сольові ванни та мазі, що містять поварену сіль, сечовину, воду та безводний ланолін;
- або мазь Керосал, ліполосьон Ексіпіал-М, гідролосьон Ексіпіал-М, – знебарвлюючі шкіру креми (5-20-відсоткова мазь з біноквіном).

Недавно було розроблено новий засіб із серії «Іклен» (Мерк Медикальсон, Франція) – концентрований крем пролонгованої дії «Іклен Мелано-Експерт». У його склад входять 4 взаємодоповнюючих компоненти:

- рицинол;
- софора-α;
- стабілізована аскорбінова кислота;
- центаридин.

Одним із основних компонентів крему «Іклен

Мелано–Експерт» є рицинол. Дослідження японських вчених показали потужний інгібуючий ефект руцинола на тирозиназу, у 100 разів більший за гідрохінону. Одночасно руцинол не проявляє цитотоксичного ефекту на меланоцити. Збалансований склад крему «Іклен Мелано–Експерт» діє на усі ланцюги меланогенезу, пригнічує надлишкове вироблення меланіну [6].

Крем «Іклен Мелано–Експерт» наноситься на уражені ділянки шкіри 1 раз в день на протязі місяця.

Існують відомості про ефективність:

- топічних та системних кретиноїдів;

- місцевих форм кальційпотріола [9];

- гелю «Тазаротен».

При злоякісно-обумовленому АН – радикальна протипухлинна терапія. У випадку відсутності клінічних ознак пухлини хворі повинні знаходитись на диспансерному обліку із онкологічним контролем 2 рази на рік.

Таким чином, інтерес представленого спостереження, на нашу думку, – у рідкості випадку сімейної спадкової доброякісної ювенільної форми пігментно-сосочкової дистрофії шкіри, що зустрічається в практиці дерматовенеролога.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зверькова Ф.А., Оловяшников О.В., Лейна Л.М. О папиллярно-пигментной дистрофии кожи // Вестн. дерматол. венерол. – 1990. – № 10. – С. 58-60.
2. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы. – Ереван, 1989. – С. 170-173.
3. Калюжная Л.Д. Тёмные высыпания на коже крупных складок // Клін. імунол., алергол., інфектол. – 2010. – № 8 (37). – С. 21-22.
4. Кондрашов Г.В. Доброкачественный тип *acanthosis nigricans* // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. – 2003. – № 5. – С. 28-32.
5. Кожные и венерические болезни: Руковод. для врачей / Под ред. Ю. К. Скрипкина. – М.: Медицина. – Т. 3. – 1996. – С. 278-279.
6. Орлова Е.В., Халдин А.А., Брико Н.И., Бутенко А.В. Современные представления о кожных паранеопластических заболеваниях и синдромах // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. – 2010. – № 3. – С. 32-38.
7. Олисова О.Ю. Новые возможности в лечении гиперпигментаций // Эксперимент. и клинич. дерматокосметол. Научно-практ. журн. – 2011. – № 1. – С. 46-49.
8. Прохоренков В.И., Гузей Т.Н., Карачнева Ю.В., Мысенко Д.Н., Островский А.Э., Побилат А.Е. Случай папиллярно-пигментной дистрофии кожи у больной с сочетанной опухолью гипофиза и надпочечника // Клин. дерматол. и венерол. – 2007. – № 2. – С. 23-25.
9. Суколин Г.И. Клинический полиморфизм некоторых паранеопластических и неопластических реакций кожи // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. – 2003. – № 5. – С. 33-35.
10. Стелиоз М., Суколин Г.И., Смоляникова В.А. Дерматологические критерии черного акантоза и их корреляция с морфологической картиной // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. – 2006. – № 3. – С. 15-18.
11. Шупенько Н.М., Свирид А.А. Злокачественная форма папиллярно-пигментной дистрофии кожи // Вестн. дерматол. венерол. – 1980. – № 2. – С. 37-40.
12. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник. – М., 1990. – С. 513-515.
13. Bonnekoh B., Wevers A., Spangenberg H. et al. Keratin Pattern of Acanthosis Nigricans in Syndromelike Association With Polythelia, Polycystic Kidneys, and Syndactyly // Arch. Dermatol. – 1993. – Vol. 129, No 9. – P.1177-1182.
14. Erkek E., Birol A., Bozdoğan Ö., Atasoy P., Koçak M. Clinicopathological findings in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome / 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. // J. EADV. – 2002. – Vol. 16. – Suppl. 1. – P. 214.
15. Randle H.W., Winkelmann R.K. Steroid-Induced Acanthosis Nigricans in Dermatomyositis // Arch. Dermatol. – 1979. – Vol. 115, No 5. – P. 587-588.
16. Sotiriou E., Patsatzi A., Sotiriadis D., Panagiotidou D. / 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology // J. EADV. – 2002. – Vol. 16. – Suppl. 1. – P. 215.
17. Tasjian D., Jarratt M. Familial Acanthosis Nigricans // Arch. Dermatol. – 1984. – Vol. 120, No 10. – P. 1351-1354.
18. Weisshaar E., Bonnekoh B., Franke I., Gollnick H. Successful symptomatic tazarotene treatment of juvenile acanthosis nigricans of the familial obesity-associated type in insulin resistance // Hautarzt. – 2001. – Bd. 52. – № 6. – S. 499-503.

Рисунок к статье
Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В.
Удосконалення терапії хворих на обмежену склеродермію

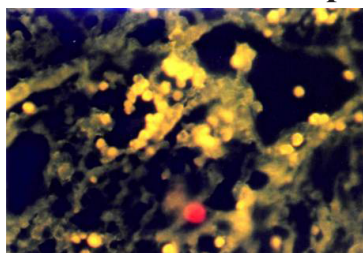


Рисунок 1. Хвора М., 45 років, вогнищева розповсюджена склеродермія, еритематозна стадія. Периваскулярні скупчення *CD3+* лімфоцитів у дермі. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до *CD3+*, $\times 400$

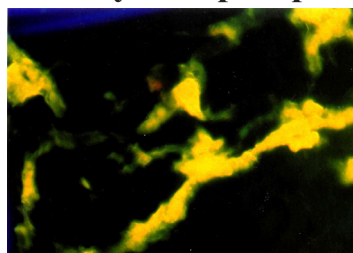


Рисунок 2. Хвора К., 37 років, вогнищева розповсюджена склеродермія, еритематозна стадія. Виражена експресія *HLA-DR* антигену. Непрямий метод Кунса з МКА до *HLA-Dr* антигену, $\times 900$.

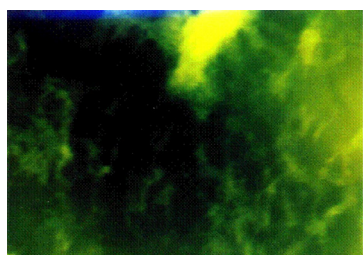


Рисунок 3. Хвора К, 57 років, обмежена склеродермія, склеротична стадія. Слабке світіння колагену I типу в дермі при склеротичній формі склеродермії. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену I типу, $\times 600$.

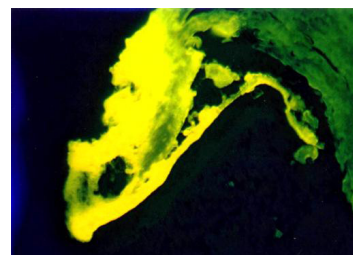


Рисунок 4. Хвора К., 59 років, обмежена склеродермія, склеротична стадія. Яскраве світіння колагену III типу в епідермальній базальній мембрані та підлеглій дермі. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до колагену III типу, $\times 200$.

Рисунок к статье
Бондар С. А., Поліщук Д. С., Поліщук С. Й.
Клінічний випадок сімейної спадкової доброякісної форми пігментно-сосочкової дистрофії шкіри



Рисунок 1



Рисунок 2



Рисунок 3

Рисунок к статье
Галныкина С.А., Козлова М.В.
Клинический случай тепловой эритемы (*erythema ab igne*)



Рисунок 1

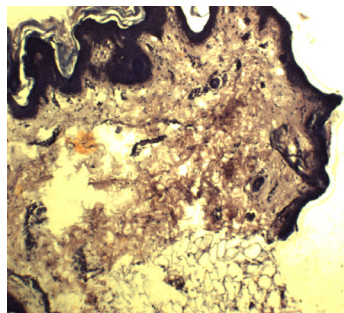


Рисунок 2

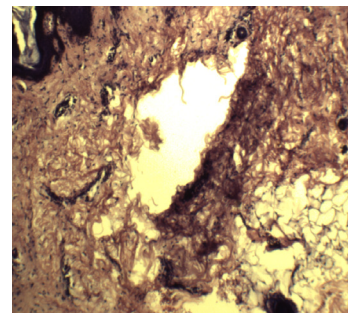


Рисунок 3